

Original Article

EFEK ANTIDIABETIK EKSTRAK TUMBUHAN TAPAK LIMAN (*Elephantopus scaber L*) PADA TIKUS PUTIH (*Rattus Novergicus*) MODEL DIABETES MELLITUS

Tri Agusti Sholikah¹, Sri Wulandari², Indah Ariesta³, Muhammad Arif Rahman Hakim³, Muhammad Hafizhan³

¹Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta

²Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta

³Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta

Correspondence author :

Name : Tri Agusti Sholikah, dr., M.Sc

Address : Bagian Histologi Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret
Jl.Ir. Sutami no 36A Surakarta

Phone Number : 08562837761

e-mail : agusti3.dr@gmail.com

ABSTRACT

Background : Diabetes Mellitus (DM) is one of the high morbidity dan mortality disease. DM pathogenesis is characterized by pancreatic β cell damage or insulin sensitivity disorder which causes an increase in blood glucose levels. Tapak Liman (*Elephantopus scaber L*) is known to have high flavanoid content. Flavonoids are antioxidants that play a role in reducing pancreatic β cell damage or other tissues, which potentially reducing blood glucose levels

Objective: This study aimed to determine the antidiabetic effect of tapak liman using the DM rat model.

Methods: A sample of 28 rats (*Rattus novergicus*) were divided into 4 groups, the normal control group (KKn), was not induced by streptozotisin-nicotinamid (STZ-NA) intraperitoneal; negative control group (KK-), induced by STZ-NA; treatment group 1 (KP1), induced by STZ-NA and 150 mg/kg body weight of tapak liman extract; the treatment group 2 (KP2), induced by STZ-NA and 300 mg/kg body weight of tapak liman. Blood glucose levels were examined on the 7th day after STZ-NA induction and on the 28th day after the administration of tapak liman extract. The results were statistically analyzed.

Results : There were a significant decrease in blood glucose levels in KP1 and KP2 ($p \leq 0.05$). The decrease in blood glucose in KP1 had not reach normal levels compared to KP2.

Conclusion: This research proved the antidiabetic effect of tapak liman. The ability of tapak liman to control blood glucose levels in DM required an optimal dose.

Keyword : *Elephantopus scaber L*, flavanoid, DM rat model

ABSTRAK

Latar Belakang : Diabetes mellitus (DM) merupakan salah satu penyakit dengan morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi. Patogenesis DM ditandai dengan kerusakan sel β pankreas atau gangguan sensitivitas insulin yang menyebabkan naiknya kadar glukosa darah. Obat antidiabetik dari herbal sedang diteliti saat ini. Tanaman Tapak liman (*Elephantopus scaber L*)

diketahui mempunyai kandungan flavonoid yang cukup tinggi. Flavonoid berfungsi sebagai antioksidan untuk mengurangi kerusakan sel β pankreas ataupun jaringan lainnya sehingga berpotensi menurunkan kadar glukosa darah.

Tujuan Penelitian : Penelitian ini bertujuan untuk menguji khasiat antidiabetik dari tapak liman menggunakan model tikus DM

Metode : Sampel sebanyak 28 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok kontrol normal (KKn) yang tidak diinduksi streptozotocin-nicotinamid (STZ-NA) intraperitoneal; kelompok kontrol negatif (KK-) yang diinduksi STZ-NA; kelompok perlakuan 1 (KP1) diinduksi STZ-NA dan diberi ekstrak tapak liman 150 mg/kgBB; kelompok perlakuan 2 (KP2) diinduksi STZ-NA dan diberi ekstrak tapak liman 300 mg/kgBB. Kadar glukosa darah diperiksa pada hari ke-7 setelah induksi STZ-NA dan pada hari ke 28 setelah pemberian ekstrak tapak liman. Hasil pengukuran kadar glukosa darah selanjutnya diolah secara statistik.

Hasil : Terdapat penurunan kadar glukosa darah yang signifikan pada KP1 dan KP2 ($p \leq 0,05$). Namun demikian, penurunan glukosa darah pada KP1 belum mencapai kadar yang normal dibandingkan KP2.

Kesimpulan : Penelitian ini membuktikan khasiat antidiabetik tapak liman. Kemampuan tapak liman dalam mengontrol kadar glukosa darah pada DM membutuhkan dosis yang optimal.

Kata kunci : *Elephantopus scaber* L, flavanoid, tikus model DM

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan salah satu penyakit kronis yang prevalensinya cukup tinggi. Pada tahun 2015, jumlah penderita DM di dunia mencapai 415 jiwa dan diperkirakan pada tahun 2040 mencapai 642 jiwa¹. Di Indonesia jumlah penderita DM terus meningkat. Indonesia merupakan negara peringkat ke-enam di dunia dengan jumlah penderita DM usia 20 – 79 tahun adalah sekitar 10,3 juta jiwa pada tahun 2017².

Diabetes mellitus ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa dalam darah atau hiperglikemia. Hal ini dapat disebabkan karena rusaknya sel β pankreas sehingga tidak dapat memproduksi insulin atau karena gangguan sensitivitas insulin di jaringan perifer sehingga glukosa tidak dapat digunakan oleh sel. Hiperglikemia pada pasien DM ini mengakibatkan gangguan proses oksidatif³.

Hiperglikemia yang tidak terkontrol dapat mengakibatkan komplikasi yang serius pada berbagai organ tubuh. Komplikasi tersebut diantaranya komplikasi pada jantung dan

pembuluh darah seperti arteriosklerosis, penyakit jantung koroner dan kardiomyopati; pada mata (retinopati), pada saraf (neuropati) dan pada ginjal (nefropati). Hal tersebut tentunya meningkatkan morbiditas dan mortalitas pasien DM. Oleh karena itu, hiperglikemia pada pasien DM perlu diterapi atau dikontrol⁴.

Pengontrolan kadar glukosa darah pada pasien diabetes mellitus dilakukan dengan cara diet, olahraga dan terapi farmakologis⁵. Mengingat obat antidiabetik yang ada sekarang masih memiliki banyak efek samping, maka penelitian obat antidiabetik yang tanpa efek samping masih terus dikembangkan. Salah satunya adalah upaya terapi untuk mengontrol glukosa darah pada DM adalah menggunakan tanaman herbal⁶. Tapak Liman (*Elephantopus scaber* L.) merupakan salah satu tanaman herbal yang diduga dapat menurunkan kadar glukosa darah karena tanaman ini mengandung flavonoid yang cukup tinggi. Flavonoid bermanfaat sebagai antioksidan sehingga dapat mencegah kerusakan sel β pankreas ataupun jaringan lainnya. Dengan demikian diharapkan kadar glukosa darah dapat diturunkan^{7,8}.

Untuk membuat hewan coba model diabetes mellitus, seringkali digunakan streptozotocin (STZ) dan nicotinamide (NA) yang diberikan secara induksi intraperitoneal^{9,10}. Induksi STZ meningkatkan terjadinya stress oksidatif pada sel β pankreas sehingga terjadi kerusakan pada sel tersebut sehingga tidak dapat memproduksi insulin. Sebaliknya, NA merupakan antioksidan yang memproteksi sel β pankreas terhadap efek sitotoksik STZ. Model ini paling sesuai untuk menguji aktivitas antidiabetik komponen herbal yang berpotensi obat pada diabetes mellitus tipe 2¹¹.

Berdasarkan uraian diatas, maka peneliti ingin meneliti apakah pemberian ekstrak tanaman tapak liman dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa tikus putih model DM.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik. Subyek penelitian adalah tikus putih (*Rattus Novergicus*) galur wistar dengan kriteria berkelamin jantan, usia 2-3 bulan, berat 250-280 gram, sehat dan mempunyai kadar glukosa darah yang normal sebelum perlakuan. Jumlah sampel penelitian adalah 28 ekor tikus yang dibagi secara acak menjadi 4 kelompok perlakuan sehingga setiap kelompok terdiri dari 7 ekor tikus. Kelompok perlakuan tersebut adalah kelompok kontrol normal (KKn), kelompok kontrol negatif (KK(-)), kelompok perlakuan 1 (KP1) dan kelompok perlakuan 2 (KP2). Selama percobaan, KKn hanya diberi pakan standar; KK(-) diberi pakan standar dan induksi STZ-NA pada hari ke-8 percobaan dan tidak diberi ekstrak tumbuhan tapak liman; KP1 diberi pakan standar, induksi STZ-NA pada hari ke-8 dan ekstrak tapak liman dengan dosis 150mg/kg BB dengan sonde lambung selama 28 hari yaitu hari ke-15 sampai ke-42; KP2 diberi pakan standar, induksi STZ-NA pada hari ke-8 dan ekstrak tapak liman dengan dosis 300mg/kg BB dengan sonde lambung selama 28 hari yaitu hari ke-15 sampai ke-42. Sebelum perlakuan, hewan coba diadaptasikan terlebih dahulu selama 7 hari. Selanjutnya pada hari ke-8, hewan coba diinduksi menjadi model diabetes mellitus dengan cara injeksi STZ-NA secara intraperitoneal. Dosis streptozotocin yang diberikan adalah 60 mg/kgBB dan dosis Nikotinamid adalah sebesar 120 mg/kgBB. Nikotinamid diberikan 15 menit sebelum injeksi streptozotocin. Tujuh hari setelah induksi (hari ke-15), glukosa darah kembali diperiksa. Setelah itu, hewan coba pada KP1 dan KP2 diberikan ekstrak tumbuhan tapak liman dengan dosis yang sudah disebutkan diatas, sedangkan KKn dan KK(-) tidak. Setelah 28 hari pemberian ekstrak tapak liman (hari ke-43 percobaan), glukosa darah hewan coba pada semua kelompok diperiksa. Perbedaan kadar glukosa darah setelah induksi STZ-NA dan setelah pemberian ekstrak tapak liman diukur dan dianalisis menggunakan uji statistik Pair T-test dan Wilcoxon test sedangkan perbedaan kadar glukosa darah puasa setelah perlakuan antar kelompok dianalisis dengan Kruskal Wallis Test dan Independent T-test.

Glukosa darah yang diperiksa adalah glukosa darah puasa dan pengukurannya dilakukan dengan cara mengambil darah dari vena retroorbita. Tumbuhan tapak liman diekstraksi dengan teknik maserasi.

HASIL PENELITIAN

A. Karakteristik Subjek Penelitian

Subjek penelitian ini yaitu 28 ekor tikus putih (*Rattus novergicus*) yang terbagi dalam 4 kelompok yaitu 7 ekor dalam kelompok kontrol normal (KKn), 7 ekor dalam kelompok kontrol negatif (KK(-)), 7 ekor dalam kelompok perlakuan 1 (KP1) dan 7 ekor dalam kelompok perlakuan 2 (KP2).

Rerata kadar glukosa darah puasa pada hari ke 8 setelah semua subjek diadaptasikan menunjukkan hasil normal (< 126 mg/dl) dan hampir sama di semua kelompok baik KKn, KK(-), KP1 dan KP2.

Rerata kadar glukosa darah puasa pada hari ke 15 menunjukkan hasil yang kurang lebih sama pada KKn dan peningkatan lebih dari 3 kali lipat dibandingkan hari ke 8 pada KK(-), KP1 dan KP2 yang merupakan kelompok model Diabetes Mellitus. Hasil ini menunjukkan pemberian Streptozotocin-Nicotinamide (STZ-NA) di hari ke 8 pada subjek KK(-), KP1 dan KP2 berhasil meningkatkan kadar glukosa darah puasa subjek pada hari ke 15 sehingga menjadi model diabetes mellitus. Rerata kadar glukosa darah puasa subjek pada hari ke 8 dan 15 ditampilkan pada tabel 1.

Tabel 1. Rerata Kadar Glukosa Darah Puasa Hari ke 8 dan 15

Kelompok	Rerata Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dl)	
	Hari ke 8	Hari ke 15
KKn	70,53	71,57

KK(-)	72,18	259,55
KP1	73,83	258,49
KP2	72,23	260,25

Keterangan. KKn : kelompok kontrol normal, KK(-) : kelompok kontrol negatif, KP1 : kelompok perlakuan 1, KP2 : kelompok perlakuan 2

B. Kadar Glukosa Darah Puasa Subjek Setelah Pemberian Ekstrak Tapak Liman (*Elephantopus scabei L*)

Untuk membuktikan khasiat ekstrak Tapak Liman dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa pada model tikus dengan Diabetes Mellitus, subjek pada KP1 dan KP2 diberikan ekstrak Tapak Liman dengan dosis yang berbeda melalui sonde lambung selama 28 hari, sementara subjek KK(-) yang merupakan kontrol negatif diberikan Na-CMC 5%. Pada pengukuran di hari ke 43, kadar glukosa darah puasa KKn yang merupakan kontrol normal (tanpa injeksi STZ-NA dan pemberian ekstrak) dan KK(-) tidak berbeda jauh dibanding hari ke 15 meskipun analisis statistik menunjukkan signifikansi ($p < 0,05$). Kadar glukosa darah puasa hari ke 43 pada KP1 dan KP2 didapatkan penurunan drastis secara signifikan ($p < 0,05$). Meskipun demikian kadar glukosa darah puasa pada KP1 masih berada di atas kadar normal (> 126 mg/dl), sementara untuk KP2 terjadi penurunan sampai di bawah normal. Hal ini membuktikan dosis ekstrak Tapak Liman sebesar 150 mg/kgBB/hari yang diberikan pada subjek KP1 masih kurang efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah puasa dibandingkan dengan KP2 (dosis 300 mg/kgBB/hari). Hasil rerata kadar glukosa darah semua kelompok pada hari ke 43 ditampilkan di tabel 2.

Tabel 2. Perbandingan Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus Antar Kelompok Perlakuan pada Hari ke 15 dan 43

Kelompok	Mean \pm SD Kadar Gula Darah Puasa		<i>P value</i>
	(mg/dl)		
	Hari ke 15	Hari ke 43	
KKn	71,57 \pm 1,37	74,38 \pm 2,13	0,003*
KK(-)	259,55 \pm 3,71	261,21 \pm 3,68	0,018**
KP1	258,49 \pm 2,84	145,75 \pm 3,18	0,000*
KP2	260,25 \pm 3,14	112,93 \pm 3,21	0,000*

Keterangan. **Pair t test*, ***Wilcoxon test*

Perbedaan perlakuan pada KKn, KK(-), KP1 dan KP2 secara signifikan (setelah diuji dengan *Kruskal Wallis test*) menimbulkan perbedaan kadar gula darah puasa baik pada hari ke 15 ($p = 0,001$) maupun hari ke 43 ($p=0,000$). Pada hari ke-43, kadar glukosa darah puasa pada KP1 dan KP2 dengan uji independent T-test menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p \text{ value} = 0,000$).

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini dilakukan pengukuran kadar glukosa darah puasa sebanyak 3 kali pada semua tikus. Pengukuran tersebut dilakukan dengan cara mengambil darah dari vena retroorbita. Pengukuran pertama dilakukan pada hari ke-8 yaitu sebelum induksi STZ-NA, pengukuran ke-2 pada hari ke 15 atau 7 hari setelah induksi STZ-NA untuk mengetahui keberhasilan induksi DM, dan pengukuran ke-3 pada hari ke 43 untuk mengetahui efek pemberian ekstrak tanaman tapak liman pada kelompok perlakuan.

Pada pengukuran pertama didapatkan pada semua kelompok tikus mempunyai kadar glukosa darah puasa yang normal yaitu dibawah 126 mg/dL sehingga semua tikus yang telah diadaptasikan dapat diikuti pada penelitian ini. Pada pengukuran ke-2 didapatkan kadar glukosa darah puasa tikus pada kelompok yang diberi induksi STZ-NA yaitu KK(-), KP1 dan

KP2 menunjukkan peningkatan yang secara signifikan dan secara klinik menunjukkan tanda diabetes mellitus yaitu kadar glukosa darah puasa lebih dari 126 mg/dL. Hal ini menunjukkan bahwa pembuatan model diabetes mellitus pada penelitian ini telah berhasil.

Streptozotocin (STZ) (2-deoxy-2(3-methyl-3-nitrosoureido)-D-glucopyranose) yang merupakan analog nitrosourea, apabila diinjeksikan ke tikus akan ditranspor ke sel β pankreas melalui transporter glukosa GLUT2. Di dalam sel, STZ menyebabkan alkilasi DNA yang mengakibatkan terjadinya pemecahan atau kerusakan DNA¹². Kerusakan DNA akan memicu peningkatan aktivitas enzim poly (ADP-ribose) polymerase (PARP-1) untuk memperbaiki DNA. Enzim PARP-1 bekerja dengan cara meningkatkan sintesis poly(ADP-ribose) dari NAD^+ sehingga peningkatan aktivitas enzim tersebut menyebabkan penurunan NAD^+ yang akibatnya ATP di dalam sel juga menurun¹³. Rendahnya ATP yang merupakan sumber energi di dalam sel menyebabkan sel β pankreas nekrosis sehingga sintesis dan sekresi insulin menurun¹⁴. Penurunan ATP ini selain karena peningkatan aktivitas enzim PARP-1 juga disebabkan karena adanya disfungsi mitokondria¹³.

Kerusakan DNA pada sel β pankreas yang diinduksi STZ juga disebabkan karena pembentukan *Nitric Oxide* (NO) dan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Kedua zat tersebut dapat beraksi sendiri-sendiri atau keduanya membentuk peroksinitrat (ONOO) yang sangat toksik¹². ROS merupakan salah satu oksidan, sehingga pembentukannya yang berlebihan akan menyebabkan stress oksidatif pada pulau langerhans pankreas¹⁵. STZ juga meningkatkan aktivitas enzim c-Jun N-terminal kinase (JNK) sehingga mengakibatkan kematian sel^{16,17}. Kerusakan dan kematian sel β pankreas tersebut mengakibatkan insulin tidak diproduksi.

Kebalikan dari STZ, nikotinamid (NA)(pyridine-3-carboxamide) yang merupakan bentuk amida vitamin B3 (niacin) bersifat proteksi terhadap sel β pankreas yang diinduksi STZ. Nikotinamid menghambat aktivitas enzim PARP-1 sehingga meningkatkan NAD^+

intraseluler. Pemberian kedua regimen tersebut (STZ dan NA) pada tikus menginduksi model diabetes mellitus tipe 2¹³.

Pada hewan model diabetes mellitus yang diinduksi streptozotocin, terjadi stress oksidatif karena pembentukan ROS. Stress oksidatif merupakan ketidakseimbangan antara substansi oksidan dan antioksidan¹⁵. Oleh karena itu, untuk mengatasi stress oksidatif diperlukan antioksidan. Pada tubuh manusia terdapat 2 tipe antioksidan, yaitu sistem enzimatik antioksidan yang meliputi superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxides (GSH-Px) dan sistem non enzimatik¹⁸. Ekstrak tapak liman dapat menurunkan kadar glukosa darah karena pada tanaman tersebut mengandung antioksidan yaitu flavonoid, asam fenolik¹⁹ dan terpenoid²⁰.

Flavonoid merupakan *scavenger* radikal bebas yang poten yang bekerja melalui beberapa mekanisme. Zou *et al* (2014) melaporkan bahwa pemberian flavonoid meningkatkan aktivitas enzim antioksidan yaitu SOD. Enzim SOD mengkonversi radikal bebas superoksida (O_2^-) menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2). Selanjutnya, H_2O_2 akan diubah menjadi air lewat reaksi enzimatik yang diperantarai oleh CAT²¹. Mekanisme yang lain adalah dengan cara menstabilkan radikal bebas itu sendiri. Gugus hidroksil flavonoid berperan sebagai *scavenger* dengan cara mendonasikan hidrogen dan elektron untuk menstabilkan ROS sebelum ROS berdampak pada tubuh⁸. Secara struktural flavonoid terdiri dari 2 cincin aromatik yaitu cincin A dan B yang dihubungkan oleh 3 rantai karbon yang membentuk cincin heterosiklik teroksigenasi (cincin C)²². Struktur molekul flavonoid yang paling berperan dalam aktivitas *scavenger* radikal hidroksil adalah hidroksilasi pada cincin B, ikatan ganda pada C2-C3 yang terhubung dengan gugus hidroksil C3 dan gugus karbonil C4 serta hidroksilasi pada cincin A²³. Flavonoid juga berperan sebagai *chelator* yang kuat bagi prooksidan ion-ion metal seperti Fe^{2+} dan Cu^{2+} . Katalisator Fe^{2+} jika bereaksi dengan hidrogen peroksida (H_2O_2) akan membentuk radikal hidroksil. Ion Cu^{2+} jika bereaksi dengan

hidrogen peroksida akan menghasilkan superoksida. Cu^+ yang juga dihasilkan akan bereaksi dengan kelebihan hidrogen peroksida dan membentuk radikal hidroksil. Flavonoid membentuk kompleks yang stabil dengan ion-ion metal tersebut sehingga ROS tidak terbentuk^{21,24}.

Asam fenolik yang juga merupakan antioksidan bekerja dengan mekanisme yang sama dengan flavonoid yaitu sebagai *chelator* ion metal dan *scavenger* ROS. Asam fenolik terutama menstabilkan radikal hidroksil dan peroksil, anion superoksida dan peroksinitrit²¹.

Antioksidan lainnya yang terdapat pada tapak liman adalah terpenoid. Senyawa ini ditemukan oleh Jasmine *et al.* pada tahun 2018. Terpenoid dapat memicu regenerasi sel β pankreas yang rusak akibat induksi STZ pada tikus model DM. Granula sekretori insulin sel β pankreas juga ditingkatkan sehingga kemungkinan produksi insulin akan meningkat. Selain itu, terpenoid dapat berperan sebagai agonis *peroxisome proliferator activated receptor γ* (PPAR γ). Reseptor ini merupakan reseptor nuklear yang berperan dalam mengontrol metabolisme glukosa, lipid dan protein. Pada patogenesis DM, PPAR γ berperan dengan cara menurunkan resistensi insulin pada jaringan²⁵. Terpenoid mempunyai afinitas mengikat PPAR γ yang cukup tinggi. Apabila dibandingkan dengan obat antidiabetik Rosiglitazone yang merupakan agonis PPAR γ dengan metode *molecular docking*, terpenoid mempunyai afinitas mengikat PPAR γ yang lebih tinggi²⁶. Rosiglitazone sebagai obat DM mempunyai banyak efek samping, oleh karena itu obat ini tidak digunakan lagi⁵. Selain ketiga senyawa yang telah disebutkan diatas, tumbuhan Tapak Liman (*Elephantopus scabei L*) juga mengandung steroid mayor 28 Nor-22(R)Witha2,6,23-trienolide. Steroid ini diduga menstimulasi sel β pankreas untuk mensekresi insulin⁷.

Pada penelitian ini, tidak ada tikus yang mati selama perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak tapak liman dengan dosis sampai 300 mg/kgBB tidak mempunyai efek toksik. Hal ini sesuai dengan penelitian Daisy *et al* (2009) yang menunjukkan bahwa tidak ada efek

toksik pada ekstrak tapak liman yang diamati dari tidak adanya perubahan tingkah laku maupun kematian pada hewan cobanya.

Dosis ekstrak Tapak Liman yang diberikan juga berpengaruh dalam menurunkan kadar glukosa darah. Pada penelitian ini, pemberian dosis ekstrak Tapak Liman sebesar 150mg/kg BB (KP1) selama 28 hari telah menurunkan kadar glukosa darah puasa secara signifikan, namun secara klinik belum cukup untuk mengembalikan ke kadar yang normal. Kadar glukosa darah puasa normal baru dapat dicapai dengan dosis ekstrak Tapak Liman sebesar 300 mg/kg BB (KP2). Pada penelitian Daisy *et al.* (2011) kadar glukosa darah puasa normal baru dicapai setelah pemberian ekstrak Tapak Liman sebesar 250 mg/kg BB selama 60 hari. Perbedaan penelitian Daisy *et al* dengan penelitian ini adalah pembuatan model DM menggunakan induksi STZ saja tanpa NA dan kadar glukosa darah puasa sebelum perlakuan jauh lebih tinggi. Pemberian STZ saja dibandingkan pemberian STZ-NA untuk pembuatan model DM mempunyai beberapa efek samping yaitu terjadinya *insensitivity* glukosa, perlu induksi dalam jangka panjang dan terjadi kerusakan organ lain seperti hati dan ginjal¹¹.

Metode pembuatan ekstrak Tapak Liman juga mempengaruhi aktivitas tanaman tersebut dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa pada hewan coba. Pada penelitian ini metode ekstraksi Tapak Liman menggunakan etanol 70%. Daisy *et al.* (2011) melaporkan dari berbagai metode ekstraksi Tapak Liman, terbukti ekstraksi menggunakan etil asetat yang merupakan ester dari etanol dan asam asetat merupakan metode yang paling baik dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa.

Dapat disimpulkan bahwa aktivitas antidiabetik ekstrak Tapak Liman telah terbukti secara signifikan. Obat antidiabetik yang telah ada di pasaran memang mempunyai aktivitas yang serupa dalam mengontrol kadar glukosa darah dalam kisaran normal, namun ekstrak Tapak Liman mempunyai kelebihan karena mampu meregenerasi sel β pankreas yang telah rusak sehingga produksi insulin dapat dipicu kembali.

KESIMPULAN

Ekstrak tumbuhan tapak liman menurunkan kadar glukosa darah tikus putih model diabetes mellitus secara signifikan dan dengan pemberian dosis 300 mg/kgBB, kadar glukosa darah mencapai normal.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan pada penyusunan artikel ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Laboran Pusat Studi Pangan dan Gizi, PAU Universitas Gadjah Mada dan Staf Laboratorium Histologi yang telah membantu persiapan dan penyediaan laboratorium.

DAFTAR PUSTAKA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Seventh Edition. United Kingdom: IDF; 2015
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Eighth Edition. United Kingdom: IDF; 2017
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2014; 37(Supplement 1): S81-S90.
4. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus : distinct or continuum. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016; 20(3):546-551
5. Marin-Penalver JJ, Martin-Timon I, Sevillano-Collantes C, del Canizo-Gomez FJ. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2016; 7(17):354-395
6. Verma S, Gupta M, Popli H, Geeta A. Diabetes Mellitus Treatment Using Herbal Drugs. *International Journal of Phytomedicine*. 2018; 10: 1-10.
7. Daisy P, Jasmine R., Ignacimuthu S, Murugan E. A novel steroid from *Elephantopus scaber* L. an ethnomedicinal plant with antidiabetic activity. *Phytomedicine*. 2009; 16(2), 252-257

8. Sarian MN, Ahmed QU, Mat So'ad SZ, Alhassan AM, Murugesu S, Perumal V, Syed Mohamad SNA. Antioxidant and Antidiabetic Effects of Flavonoids: A Structure-Activity Relationship Based Study. *BMRI*. 2017
9. Masiello P. Animal models of type 2 diabetes with reduced pancreatic beta-cell mass. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006; 38: 873–893
10. Chang KC, Tseng CD, Chou TF, Cho YL, Chi TC, Su MJ, Tseng YZ (2006). Arterial stiffening and cardiac hypertrophy in a new rat model of type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest*. 2006; 36: 1–7
11. Ghasemi A, Khalifi S, Jeddy S. Streptozotocin-nicotinamide-induced rat model of type 2 diabetes (review). *Acta Physiologica Hungaric*. 2014;101 (4):408–420
12. Szkudelski, T. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. *Physiol. Res.*2001; 50: 536-546
13. Szkudelski T. Streptozotocin–nicotinamide-induced diabetes in the rat. Characteristics of the experimental model. *Exp Biol Med*. 2012; 237(5), 481-490.
14. Lenzen, S. The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*. 2008; 51(2), 216-226
15. Francisqueti FV, Chiaverini LCT, dos Santos KC, Minatel IO, Ronchi CB, Ferron AJT, Ferreira AL, Corrêa CR. The role of oxidative stress on the pathophysiology of metabolic syndrome. *Rev Assoc Med Bras*. 2017; 63(1):85-91
16. Mokhtari D, Myers JW, and Welsh N. The MAPK Kinase Kinase-1 Is Essential for Stress-Induced Pancreatic Islet Cell Death. *Endocrinology*. 2008; 149(6):3046–3053
17. Cheon H, Cho JM, Kim S, Baek S, Lee M, Kim K, Yu SW, et al. Role of JNK activation in pancreatic β -cell death by streptozotocin. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2010; 321 : 131–137
18. Zou J, Yu X, Qu S, Li X, Jin Y, & Sui D. Protective effect of total flavonoids extracted from the leaves of *Murraya paniculata* (L.) Jack on diabetic nephropathy in rats. *Food Chem Toxicol*. 2014; 64, 231-237
19. Ho WY, Yeap SK, Ho CL., Abdul Rahim R, Alitheen NB. Hepatoprotective activity of *Elephantopus scaber* on alcohol-induced liver damage in mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012
20. Daisy, P, Priya, CE and Vargese, L. A study on the regenerative potential of the root and leaf extracts of *Elephantopus Scaber* L.: An antidiabetic approach. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2011; 5: 1832-1837.
21. Carocho M dan Ferreira ICFR. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food Chemical Toxicol*. 2013; 51:15–25
22. Vinayagam R and Xu B. Antidiabetic properties of dietary flavonoids: a cellular mechanism review. *Nutrition & Metabolism*. 2015; 12:60
23. Treml J and Šmejkal K. (2016). Flavonoids as potent scavengers of hydroxyl radicals. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf*. 2016; 15:720–738
24. Cherrak SA, Mokhtari-Soulimane N, Berroukeche F, Bensenane B, Cherbonnel A, Merzouk H, Elhabiri M. In Vitro Antioxidant versus Metal Ion Chelating Properties of Flavonoids: A Structure-Activity Investigation. *PloS ONE*. 2016.
25. Derosa G and Maffioli P. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ (PPAR- γ) Agonists on Glycemic Control, Lipid Profile and Cardiovascular Risk. *Current Molecular Pharmacology*. 2012; 5: 272-281.
26. Jasmine R, Ganesh Kumar R and Rajaram R. Probing the mechanism of the anti-diabetic potential of a terpenoid from *Elephantopus scaber* L., an Indian ethnomedicinal plant in STZ diabetic rats- In vivo and in silico analysis. *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics*. 2018; 55: 384-388.